Tecnologia Vacinal

O que é tecnologia vacinal?

As vacinas veterinárias são desenvolvidas mediante tecnologia avançadas?

Como seria uma vacina ideal?

Características de uma vacina ideal

- Vacinas contêm antígenos que são alvos do sistema imunológico.

- A vacinação deveria gerar uma imunidade efetiva (anticorpos e células T).

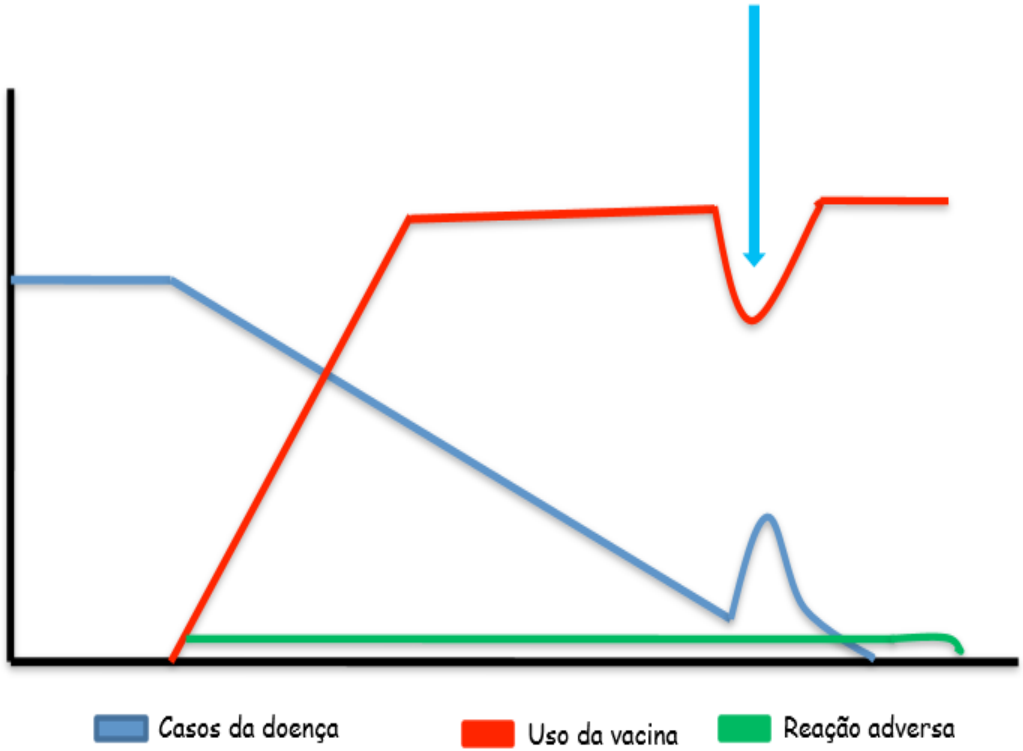
- Vacinas devem produzir imunidade protetora.

- Bom nível de proteção sem a necessidade de uma dose de reforço.

- Seguras: uma vacina não pode causar doença ou morte.

- Considerações práticas: Baixo custo por dose. Fácil de administrar. Estável biologicamente. Poucos ou nenhum efeito colateral.

Qual o efeito da introdução de uma vacina?



Única doença erradicada: varíola

Poliomielite: 2000 casos em 2006

Chen *et al.*, Vaccine

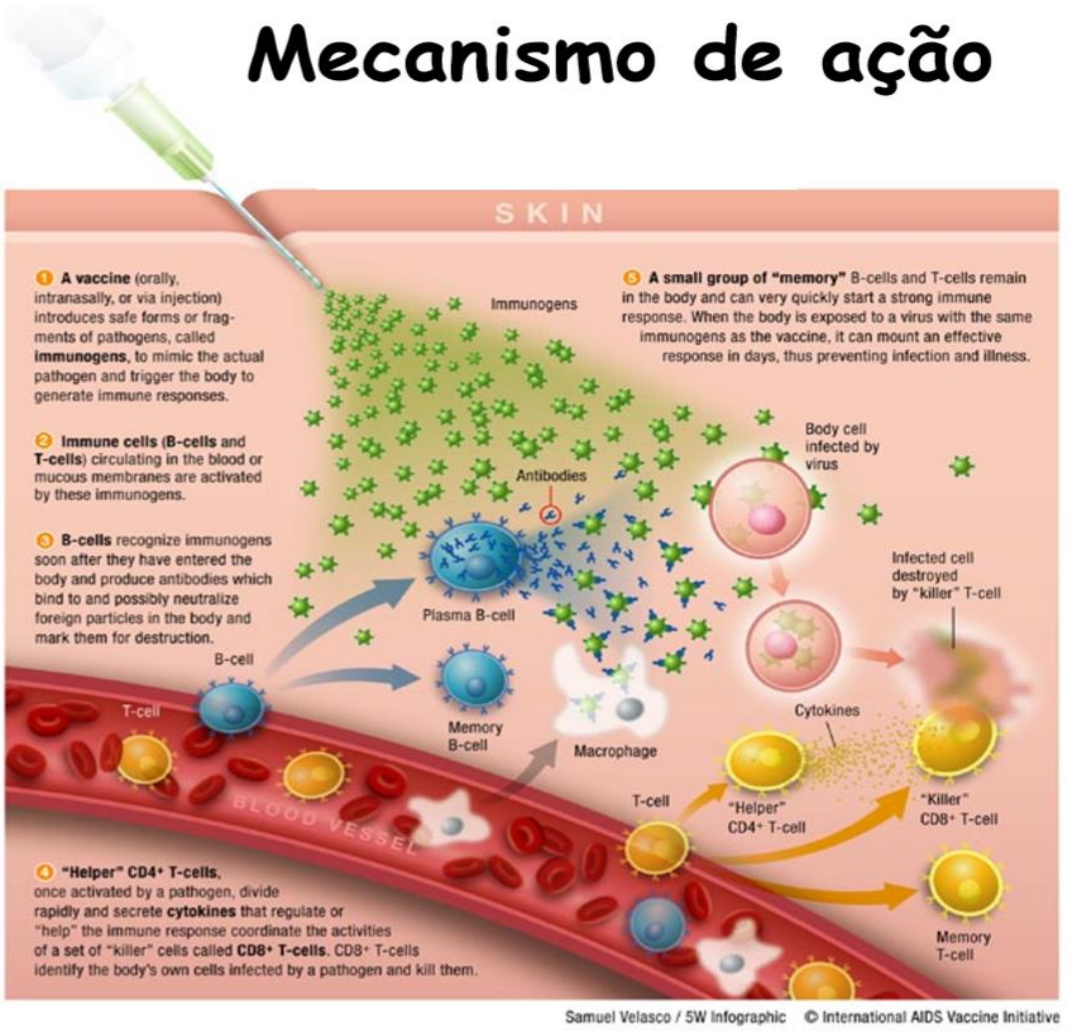
O que faz uma vacina?

- ✓ Estimula respostas imunológicas protetoras do hospedeiro para combater o patógeno invasor.

Que conhecimento é necessário para produzir uma vacina?

1. Entender o ciclo de vida do patógeno.
   → encontrar o melhor estágio para servir de alvo.
2. Entender os mecanismos imunológicos estimulados pelo patógeno.
   → resposta imune celular/humoral?

Quais células são estimuladas pela vacinação?


Mecanismo de ação
SKIN
1 A vaccine (orally, intranasally, or via injection) introduces safe forms or fragments of pathogens, called immunogens, to mimic the actual pathogen and trigger the body to generate immune responses.
2 Immune cells (B-cells and T-cells) circulating in the blood or mucous membranes are activated by these immunogens.
3 B-cells recognize immunogens soon after they have entered the body and produce antibodies which bind to and possibly neutralize foreign particles in the body and mark them for destruction.
4 "Helper" CD4+ T-cells, once activated by a pathogen, divide rapidly and secrete cytokines that regulate or "help" the immune response coordinate the activities of a set of "killer" cells called CD8+ T-cells. CD8+ T-cells identify the body's own cells infected by a pathogen and kill them.
5 A small group of "memory" B-cells and T-cells remain in the body and can very quickly start a strong immune response. When the body is exposed to a virus with the same immunogens as the vaccine, it can mount an effective response in days, thus preventing infection and illness.
Immunogens
Antibodies
Plasma B-cell
B-cell
T-cell
Memory B-cell
Macrophage
Body cell infected by virus
Infected cell destroyed by "killer" T-cell
Cytokines
T-cell
"Helper" CD4+ T-cell
"Killer" CD8+ T-cell
Memory T-cell
BLOOD VESSEL
Samuel Velasco / 5W Infographic
© International AIDS Vaccine Initiative

Defina, descreva a técnica para confecção (abreviada) e cite vantagens e desvantagens, das seguintes tecnologias vacinais:

A) Vacina Morta ou Inativada

B) Vacina Atenuada ou Modificada

C) Vacina de Subunidade

D) Vacina de DNA

E) Vacina Comestível

F) Outras tecnologias

Organismo atenuado

Febre amarela, Polio (Sabin), Rubéola, Sarampo, Caxumba, Catapora, Tuberculose

Rubéola: células embrionárias de pato
Sabin: células de macaco

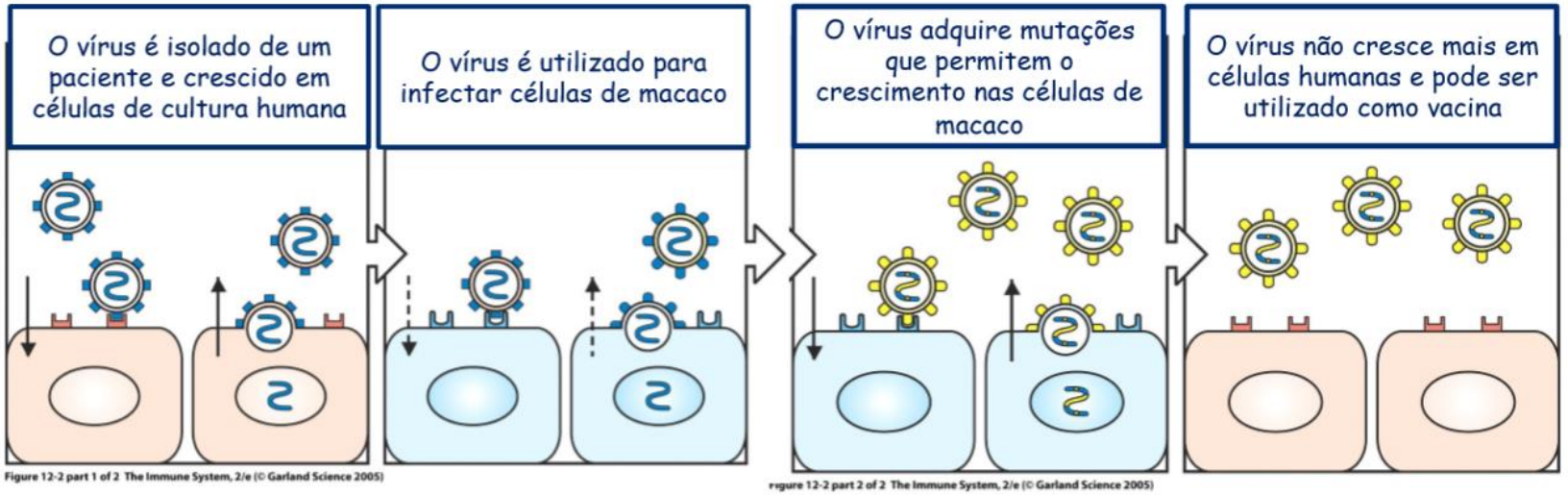

O vírus é isolado de um paciente e crescido em células de cultura humana
O vírus é utilizado para infectar células de macaco
O vírus adquire mutações que permitem o crescimento nas células de macaco
O vírus não cresce mais em células humanas e pode ser utilizado como vacina

Figure 12-2 part 1 of 2 The Immune System, 2/e (© Garland Science 2005)

Figure 12-2 part 2 of 2 The Immune System, 2/e (© Garland Science 2005)

Organismo atenuado

Febre amarela

ovos SPF

↓ 9 dias

suspensão viral é inoculada na cavidade vitelina do ovo

↓ 3 dias

Retirada dos embriões

↓

Câmara trituradora, centrifugação, liofilização

- **Vantagens:** Baixo custo, fácil administração (Sabin), imunidade duradoura, capaz de induzir forte resposta de linfócitos T CD8.

- **Desvantagens:** Instabilidade da preparação (sensível a temperatura), mutação→ reversão da virulência, não deve ser dada a indivíduos imunocomprometidos.

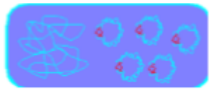
Acelulares

Subunidade

Hepatite B, pneumonia causada por *Streptococcus pneumoniae* , HPV, Pneumococo, Meningite

PCR do antígeno de interesse (ex: HBsAg)

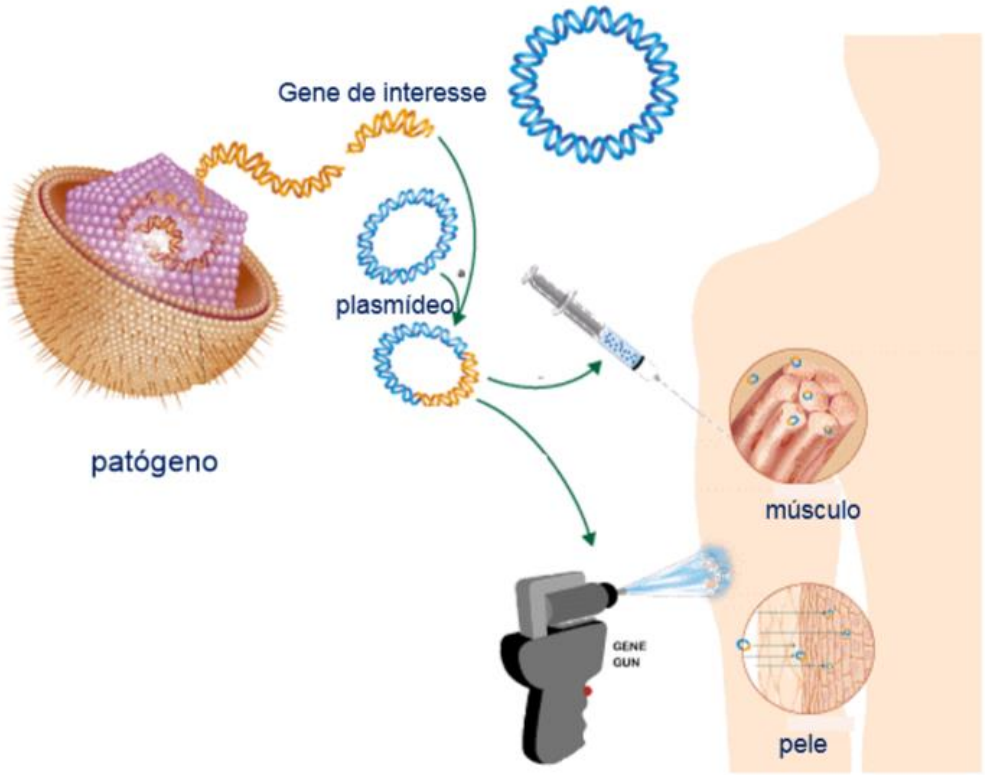
Clonagem em vetor de expressão para bactéria, levedura, células



Transformação de bactéria, levedura com o plasmídeo

Purificação do antígeno recombinante
Adição de adjuvantes (ex: alum)

Vacinas gênicas ou de DNA

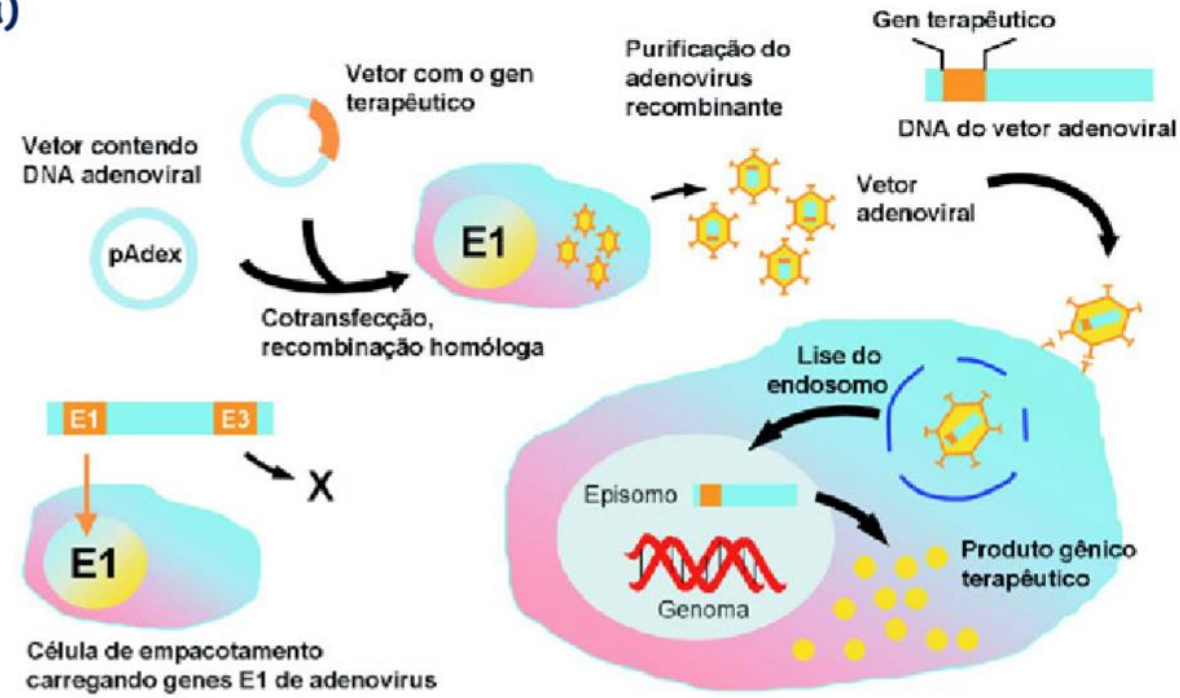


- **Vantagens:** imunogenicidade, segurança, facilidade de manipulação, baixo custo, fácil escalonamento, termoestáveis.

- **Desvantagens:** Baixa expressão, o DNA pode se incorporar ao DNA genômico do hospedeiro ou ao genoma de células da linhagem germinativa, aparecimento de anticorpos anti-DNA.

Vetores recombinantes

Composição: gene de interesse inserido em vírus (adenovírus, vaccinia, febre amarela)



- **Vantagens:** Imunogenicidade

- **Desvantagens:** Instabilidade da preparação (sensível a temperatura), mutação→ reversão da virulência, não deve ser dada a indivíduos imunocomprometidos

Novas tecnologias para o desenvolvimento de vacinas

"A vacina ideal"

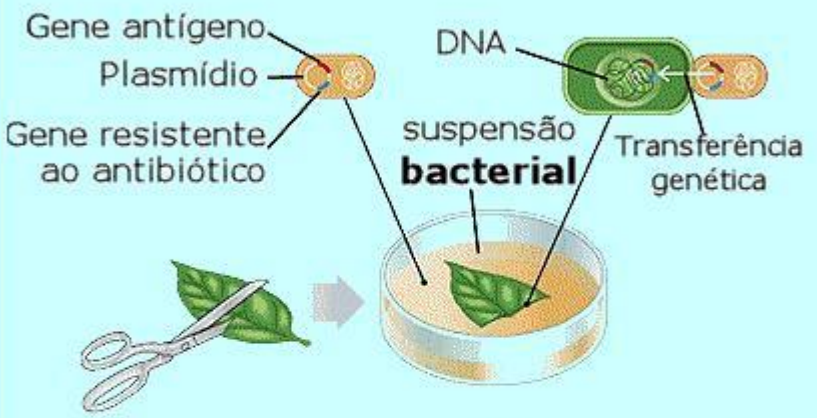
- Única dose
- 100% efetiva
- 100% segura
- Proteção de longo prazo
- Baixo custo

A realidade...

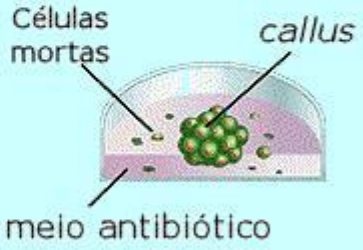
- Múltiplas doses
- Efetividade variável
- Segurança variável
- Geralmente proteção de curto prazo

Como fazer uma vacina comestível?

O preparo de uma ***planta-vacina*** segue alguns passos comuns. O primeiro deles, consite na **exposição das células da planta às bactéricas causadoras da doença**. Esta bactéria contém um gene que a torna imune a ação do antibiótico.



Após um certo tempo de cultura, um **forte antibiótico** é adicionado ao meio - todas as células da planta que não tiverem sofrido transferência genética irão morrer. É uma forma de separar o "joio do trigo".



A próxima etapa consiste na **brotação e enraizamento** do *callus*. Depois, é só plantar e gerar uma muda.

Pronto: **a vacina está na horta!**

Exemplos de vacinas comestíveis em estudo:

- batata transgênica que produz subunidade B da toxina da cólera (CTB);
- batata transgênica para o antígeno de superfície da hepatite B (HbsAg);
- proteína de fusão do vírus sincicial respiratório (RSV-F) foi expressa em tomates transgênicos;
- alface transgênica que expressa HbsAg;
- batata transgênica contendo vacina comestível contra a *E. coli* enterotoxigênica;
- expressão do vírus da raiva em folhas de espinafre.

O que são adjuvantes? Quando devem ser empregados? Quais os tipos e as diferenças entre eles?

Adjuvantes

Definição

= *Adjuvare*. Qualquer substância que quando adicionada a uma formulação vacinal, aumenta sua imunogenicidade.

Tipos de adjuvantes

- ✓ Imunoestimulatórios
- ✓ Particulados (sais minerais, partículas lipídicas, micropartículas)
- ✓ Mucosa

Lista de diferentes classes de adjuvantes que vem sendo avaliados por melhorarem a resposta imune às vacinas

Adjuvantes imunoestimulatórios

- *Saponinas ex., QS21*
- Citocinas ex., IL-2, IL-12,
- *GM-CSF*
- Derivados MDP
- *DNA bacteriano (CpG oligos)*
- LPS
- *MPL e derivados sintéticos*
- Lipopeptídeos

Adjuvantes de mucosa

- Heat labile enterotoxin (LT)
- Cholera toxin (CT)
- Mutant toxins e.g., LTK63
- Coleatos

Adjuvantes Particulados

Partículas lipídicas

- Lipossomos
- *Emulsões ex., Freund's,*
- SAF, MF59*
- Virossomos*
- Iscoms
- Cocleatos

Sais Minerais

- Hidróxido de Alumínio*
- Fosfato de Alumínio*
- Fosfato de Cálcio*

Micropartículas

- Micropartículas PLG
- Partículas de Poloxamer
- Partículas Virus-like

* Licenciado para uso em humanos

Singh and O'Hagan, *Pharmaceutical Research, Vol. 19, No. 6, June 2002*

Quais as vias mais recomendadas de aplicação de vacinas? Vantagens e desvantagens de cada uma delas?

➢ Intramuscular

Vantagens	Desvantagens
Fácil técnica	Invasiva
Grande volume possível	Possível administração sistêmica
	Dano no músculo ou nervo

➢ Subcutânea

Vantagens	Desvantagens
Fácil técnica	Absorção pela gordura
Grande volume possível	
Menor chance de administração sistêmica	

➢ Intradérmica

Vantagens	Desvantagens
Acesso a APC (Langerhans)	Volume menor (<250μl)
	Técnica mais difícil

➢ Intranasal

Vantagens	Desvantagens
Não invasiva	Pode ocorrer absorção errada
Indução de resposta imune de mucosa	
Mínima diluição do antígeno	

➢ Oral

Vantagens	Desvantagens
Não invasiva	Tolerância
Indução de resposta imune de mucosa	Diluição do antígeno

➢ Transdérmica

Vantagens	Desvantagens
Não invasiva	Alergia
Fácil administração	Tempo de absorção
Fácil observação	

Escolha uma espécie da preferência do grupo e defina o calendário vacinal que seria aplicado no filhote. Em cada uma das vacinas, descreva a tecnologia vacinal empregada.

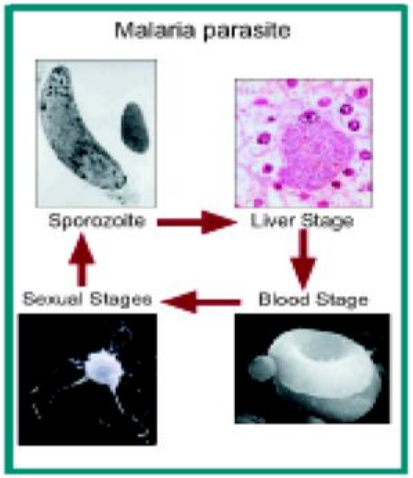
Das vacinas definidas anteriormente, defina quais são CORE, NÃO CORE e desnecessárias.

Das vacinas selecionadas no calendário proposto, compare as vacinas importadas e nacionais, com relação a tecnologia aplicada e volume aplicado.

Por que é tão limitado o sucesso para o desenvolvimento de vacinas contra parasitas?

- Parasitas evitam, confundem e escapam do sistema imune do hospedeiro.
- Ciclos de vida complexos e dificuldade de identificar bons antígenos alvo.
- Dificuldade de se identificar correlatos de proteção.

- Dez alvos antigênicos
- Somente 2 induzem anticorpos protetores



- Quatro estágios evolutivos
- Muitos alvos potenciais em cada estágio
- Mais de 5000 alvos antigênicos potenciais
- Grande adaptação ao sistema imune

Descreva os efeitos colaterais mais comumente descritos em vacinas e em qual tecnologia vacinal esses efeitos são mais descritos e porque?

RELACIONADOS À VACINAÇÃO
REAÇÕES INERENTES A VACINA
REAÇÕES RELACIONADOS A TÉCNICA DE ADMINISTRAÇÃO
RELACIONADOS À VACINADOS
HIPERSENSIBILIDADE A COMPONENTES DA VACINA
COMPROMETIMENTO IMUNOLÓGICO
REAÇÕES DE ANSIEDADE ASSOCIADAS À VACINAÇÃO

EVENTOS NÃO GRAVES

1. Reações inflamatórias no local da aplicação
2. Abscesso quente ou frio
3. Reações locais e regionais associadas ao BCG
4. Febre
5. Convulsões febris
6. Exantema ou lesões vesiculares pós Triplice ou tetra viral
7. Manifestações gerais (cefaléia, mal estar, fadiga, desconforto gastrointestinal, náuseas, vômitos, diarréia
8. Episódio Hipotonico Hiporresponsivo
9. Reações de hipersensibilidades leves
10. Reação de hipersensibilidade tipo III

EVENTOS GRAVES OU RAROS

1. Reações de Hipersensibilidade tipo anafilática
2. Encefalopatia e encefalite
3. Lesões resultantes de BCG disseminada
4. Paralisia associada à vacina
5. Síndrome de Guillain-Barré (SGB)
6. Púrpura trombocitopênica
7. Encefalopatia
8. Invaginação Intestinal

Sarcoma de aplicação